

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

B12

(11)Publication number : 62-277325  
 (43)Date of publication of application : 02.12.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/51  
 //(A61K 31/51  
 A61K 31:195  
 A61K 31:375 )

(21)Application number : 62-033029 (71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD  
 (22)Date of filing : 16.02.1987 (72)Inventor : MATSUOKA MASAYOSHI  
 KITO TAKESHI

(30)Priority

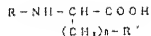
Priority number : 361 3449 Priority date : 18.02.1986 Priority country : JP

## (54) ANTIDOTE FOR ACETALDEHYDE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a preventive and remedy for hangover symptom, by combining a compound such as L-cysteine, etc., with ascorbic acid and activated vitamin.

CONSTITUTION: The objective antidote for acetaldehyde contains the compound of formula (R is H or acyl; R' is thiol or sulfone; n is 1 or 2) (e.g. L-cysteine, L-monocysteine acid, etc.), ascorbic acid or its salt (e.g. L-ascorbic acid) and a disulfide-type thiamine or its salt [e.g. thiamine disulfide (TDS)]. The antidote is useful as a preventive and remedy for hangover symptom. Since disulfide-type thiamine reacts with the compound of formula by compounding, direct contact of both components should be prevented. An agent having further excellent aldehyde antidotal effect can be produced by adding a cholagogue in addition to the above 3 components.



(10)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Publication number:

0 234 464  
A1

(12)

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 87102120.0

(31) Int. Cl. 4: A61K 31/51 ,  
//(A61K31/51,31:375,31:195)

(22) Date of filing: 14.02.87

(23) Priority: 18.02.86 JP 34494/86

(24) Date of publication of application:  
02.09.87 Bulletin 87/36

(26) Designated Contracting States:  
BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

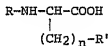
(71) Applicant: Takeda Chemical Industries, Ltd.  
27, Doshomachi 2-chome Higashi-ku  
Osaka-shi Osaka, 541(JP)

(72) Inventor: Matsuoka, Masayoshi  
2-9, Habikigaoka 8-chome  
Habikino Osaka 583(JP)  
Inventor: Kito, Go  
23-201, 8 Honmachi 5-chome  
Yao Osaka 581(JP)

(74) Representative: von Kreisler, Alek,  
Dipl.-Chem. et al  
Delchmannhaus am Hauptbahnhof  
D-5000 Köln 1(DE)

(54) Composition and method for reducing acetaldehyde toxicity.

(57) A novel composition and method are disclosed for reducing acetaldehyde toxicity, especially for preventing and relieving hangover symptoms in humans. The composition comprises (a) a compound of the formula:



wherein R is hydrogen or an acyl group; R' is thiol or sulfonic group; n is an integer of 1 to 2. (b) ascorbic acid or a salt thereof and (c) a disulfide type thiamine derivative or a salt thereof. The composition is orally administered, preferably in the form of tablets.

EP 0 234 464 A1

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑩ 公開特許公報(A) 昭62-277325

⑪ Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑫ 公開 昭和62年(1987)12月2日
A 61 K 31/51	ADQ	7252-4C	
(A 61 K 31/51)		7330-4C	
31:195		7330-4C	審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)
31:375)			

⑬ 発明の名称 アセトアルデヒド解毒剤

⑭ 特 願 昭62-33029

⑮ 出 願 昭62(1987)2月16日

優先権主張 ⑯ 昭61(1986)2月18日 ⑰ 日本(JP) ⑱ 特願 昭61-34494

⑲ 発 明 者 松 岡 昌 義 羽曳野市羽曳が丘8丁目2番9号  
 ⑲ 発 明 者 鬼 頭 剛 八尾市本町5-8番23-201号  
 ⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地  
 ⑲ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

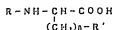
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

アセトアルデヒド解毒剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) (a)一般式



(式中、Rは水素原子またはアシル基、R'はチオール基またはスルキン基、nは1または2の整数を意味する)で示される化合物、(b)アスコルビン酸またはその塩類、および(c)スルフィド型チアミンまたはその塩類を含有してなる二日酔症状の予防・治療剤。

(2)さらに利尿剤を含有してなる特許請求の範囲第(1)項に記載の予防・治療剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明はアセトアルデヒドの解毒剤、特に二日酔症状の予防・治療剤に関する。

## 従来の技術

飲酒、特に過飲による二日酔症状は、たとえば皮膚紅潮、熱感、胸内苦悶、顔面、頭蓋、悪心、吐気、口臭、尿臭などとして現われ、時に肝臓、機能的神経炎などの症状を呈することがある。

一般に飲みすぎによる胃のもたれ、むかつき、胸やけなどには、たとえば各種胃腸薬、生薬製剤などが服用され、これによって不快な症状の軽減ははかられているのが実情である。

今日、二日酔の主な原因は、アルコール代謝の中間生成物であるアセトアルデヒドが十分に代謝されないで、そのまま体内に残留しているためであるといわれている。このため血中のアセトアルデヒドの量を低減させることは二日酔症状の予防および治療につながり、さらにアセトアルデヒドによる肝障害の防止・治療に応用できるものと考えられている。

たとえばヘルベルト・スプリンスらは各種薬剤成分を用いてアセトアルデヒドの肝臓外排泄および致死作用に対する防御作用を動物実験によって検

討し、その結果、 $\alpha$ -アスコルビン酸、 $\alpha$ -リシスチンおよび塩酸チアミンを組合せてなる処方、 $\alpha$ -アセトアルデヒドの中毒作用に対して優れた防衛作用を示すことを報告している[エージェンツ・アンド・アクションズ(Agents and Actions)第5/2巻、164~173頁(1975年発行)]。ところで、今日のように飲酒の機会が多くなり、またアルコール消費量が増大している社会情勢に鑑み、 $\alpha$ -アセトアルデヒドの中毒作用に起因するとみられる二日酔い症状を原因療法的に予防・治療するための有効な薬剤の開発が待たれている。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者は、 $\alpha$ -リシスチンと $\alpha$ -アスコルビン酸とからなる処方に、さらにいわゆる活性型ビタミンB<sub>12</sub>として使われているフルスルチアミンを組合せると、驚くべきことに $\alpha$ -リシスチン、 $\alpha$ -アスコルビン酸、塩酸チアミンの3成分からなる処方に比べて遙かに優れた $\alpha$ -アセトアルデヒド防衛作用を示すことを見出した。また、本発

明の低級アルキル(C<sub>1-4</sub>)カルボニルを挙げることができる。本発明ではし型の化合物(1)が用いられるが、特にし型に限定されるものではなく、ラセミ体を用いてもよい。このような化合物(1)として、具体的には $\alpha$ -リシスチン、 $N$ -アセチル $\alpha$ -リシスチン、 $\alpha$ -ホモ $\alpha$ -リシスチン、 $\alpha$ -リシスチン酸、 $\alpha$ -ホモ $\alpha$ -リシスチン酸あるいはこれらのラセミ体などを挙げることができる。また化合物(1)は、たとえば $\alpha$ -リシスチン塩酸塩のような塩酸塩、 $\alpha$ -リシスチン酸ナトリウムのようなアルカリ金属塩であってもよい。これら化合物(1)のうちでも、特に $\alpha$ -リシスチンを用いるのが好ましい。

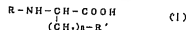
また、アスコルビン酸としては $\alpha$ -アスコルビン酸を挙げることができ、さらにアスコルビン酸の塩類としては、ナトリウム塩、カルシウム塩など生理学的に許容される各種塩を挙げることができる。

また、本発明で用いるジスルフィド型チアミンは、従来からいわゆる活性型ビタミンB<sub>12</sub>として

明者らは、さらに $\alpha$ -リシスチン、 $\alpha$ -アスコルビン酸およびフルスルチアミンを含有する処方に利尿剤であるウルソデスオキシコール酸を配合せしめることにより、 $\alpha$ -アセトアルデヒドの麻酔効果および致死作用に対する防衛作用が一般に増強されることを見出した。

本発明は、これらの知見に基づき、更に検討が積重ねられた結果完成されたものである。

すなわち、本発明は(a)一般式



(式中、Rは水素原子またはアシル基、R'はチオール基またはスルホン基、nは1または2の整数を要す)で示される化合物、(b) $\alpha$ -アスコルビン酸またはその塩類、および(c)ジスルフィド型チアミンまたはその塩類を含有してなる二日酔い症状の予防・治療剤である。

上記化合物(1)においてRで置換されるアシル基としては、たとえばアセチル、プロピオニルな

に使われているSS結合を有するもの、何れも用いることができる。具体例として、たとえば下記のものを用いることができる。

- (i)チアミンジスルフィドおよびその誘導体  
たとえばチアミンジスルフィド(TDS)、ビスベンチアミン(BTDS)、ビスブチアミン(Bv-TDS)、ビスイブチアミンなど。  
(ii)チアミナルキルジスルフィド誘導体  
たとえばプロスルチアミン(TPD)、フルスルチアミン(TTFD)、オクトチアミン(TATD)など。

本発明において、ジスルフィド型チアミンは遊離型のものを用いてもよく、また生理学的に許容される塩、たとえば塩酸塩、硫酸塩などの塩酸塩を用いてもよい。なお、ジスルフィド型チアミンと前記化合物(1)とは配合薬化(drug interaction)を起こすため、両成分が直接接触しないように配合する。

本発明では上記3成分からなる薬剤に、さらに利尿剤を配合せしめることにより、 $\alpha$ -アセトアルデ

ヒド解毒効果の一段と優れた薬剤とすることができ  
る。

かかる利剤剤としては、たとえばウルソデオ  
キシコール酸、デヒドロコール酸、オサルミド(ヒ  
ドロキシフェニルサリチルアミド)、フェニルプロ  
パノール、アネトトリチオン、シクロプロテロ  
ルカルシウム、シクロプロテロール、ヒメクロモン、  
トレピブトン、ケノデオキシコール酸などを具体  
的に挙げることはできるが、何れこれらに限定され  
るものではなく、肝血液流増加作用あるいは肝  
機能改善作用のあるものであればよい。本発明で  
はステロイド類を有するコール酸誘導体、特にウ  
ルソデオキシコール酸を用いるのが好ましい。

上記本発明の予防・治療剤は上記3成分ないし  
4成分に限定されるものではなく、必要に応じて  
適宜、たとえばパントテン酸カルシウム、ニコチ  
ン酸アミド、リボフラビン、酢酸トコフェロール  
などの各種ビタミン類などを配合することができ  
る。

本発明の予防・治療剤は、人間を対象として投

与することができる。

(a) 化合物(1)

約150〜300mg/日

(b) アスコルビン酸またはその塩(遊離のアス  
コルビン酸として換算)

約250〜2000mg/日

(c) ジスルフィド型アミンまたはその塩(遊  
離のジスルフィド型アミンとして換算)

約20〜100mg/日

(d) 利剤剤

約20〜150mg/日

上記1日投与量を飲酒前、飲酒後、あるいは好ま  
しくは飲酒前後に分けて投与する。

#### 作用効果

本発明の薬剤は、飲酒により増加する血中アセ  
トアルデヒド濃度を有効に低減させる作用を有す  
る。また、本発明の薬剤はミトコンドリアのアセ  
トアルデヒドデヒドロゲナーゼ活性を増強する作  
用を有している。したがって、アセトアルデヒド  
に起因する二日酔いの予防・治療剤、さらにはアル

コ的に投与することができる。投与的に投与する  
ための形態としては、たとえば錠剤、顆粒剤、カプ  
セル剤など任意の剤型をとり得る。荷役掛け、造  
粒など製剤技術分野において慣用されている方法  
を用いて製剤化することができる。すなわち、た  
とえば乳糖、でん粉、結晶セルロース、消酸水素カ  
ルシウムなどの賦形剤、たとえばステアリン酸マ  
グネシウム、タルクなどの滑沢剤、たとえばでん  
粉、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒ  
ドロキシプロピルセルロースなどの結合剤を用い  
て、固型製剤を製造することができる。なお、化  
合物(1)とジスルフィド型アミンのようにドラッ  
グ・インターアクションを越す薬剤の製剤化につ  
いては、常錠と糖衣錠とに分けて成分を配合した  
錠衣錠とする、あるいは成分を別々の単位にして  
配合するか、または一部の顆粒をコーティングし  
て混合し打錠する群分け座や、成分を別々に内被  
錠と外層に分けて打錠する複核錠剤化などの製造  
方法を採ることができる。

各成分の投与量は、一般に下記の範囲内で選択

デヒド解毒剤として極めて有用である。なお、本  
薬剤の毒性は極めて低い〔急性毒性：LD<sub>50</sub>、  
5000mg以上、経口(ラット)〕。

実験例1

18時間絶食させたラット(体重:150〜200g)に  
あらかじめ下記処方A〜Cの検体を経口投与した。  
一定時間(45〜60分)後にアセトアルデヒド(1  
370mg/kg)を経口投与して、アセトアルデヒ  
ドの麻酔効果および致死作用に対する処方A〜C  
の効果を観察した。対照群は等量の生理食塩水を  
投与した。

なお、対照群にアセトアルデヒドの1370mg  
/kgを経口投与すると、ラットは数分以内に麻酔  
状態に陥り、さらに呼吸困難などを併発してその  
90%以上が1〜6時間以内に死亡した。

(以下 余白)

処方	成分	投与量 (mg/kg)
A	・塩酸フルスルチアミン	100
	・レーアスコルビン酸	352
	・レーシステイン	169
B	・塩酸チアミン	100
	・レーアスコルビン酸	352
	・レーシステイン	169
C	・レーアスコルビン酸	352
	・レーシステイン	169
D	・塩酸フルスルチアミン	50
	・レーアスコルビン酸	352
	・レーシステイン	169
E	・塩酸フルスルチアミン	20
	・レーアスコルビン酸	352
	・レーシステイン	169
F	・塩酸フルスルチアミン	50
	・ウルソデオキシコール酸	30
	・レーアスコルビン酸	352
	・レーシステイン	169
G	・塩酸フルスルチアミン	20
	・ウルソデオキシコール酸	30
	・レーアスコルビン酸	352
	・レーシステイン	169

ミンより有効であることが確認された。

(2) 処方 D および E による検討結果を下表 2 に示す。

表 2: アセトアルデヒドの麻酔効果および致死

作用に対する処方 D, E の防鼠作用

処方	麻酔効果 (%)	致死率 (%)	
		1 時間後	6 時間後
対照群	83.2 (79/85)	90.5 (86/95)	91.5 (87/95)
D	40.0 (8/20)	30.0 (6/20)	35.0 (7/20)
E	60.0 (12/20)	45.0 (9/20)	45.0 (9/20)

( ): 反応割合/使用例数

上記 (1) において塩酸フルスルチアミンの有効性が確認されたため、引き続きその配合量の検討を行った。上記から明らかなように 50 mg/kg 配合の処方 D は、100 mg/kg の処方 A と同程度の作用を示し、20 mg/kg の処方 E でも致死率 45% と優れた成績であり、塩酸フルスルチアミンの配合量は 20 mg/kg で十分な効果を発揮すると考えられる。

(3) 処方 F および G による検討結果を下表 3 に示

(1) 処方 A, B および C による検討結果を下表 1

に示す。

表 1: アセトアルデヒドの麻酔効果および致死

作用に対する処方 A, B, C の防鼠作用

処方	麻酔効果 (%)	致死率 (%)	
		1 時間後	6 時間後
対照群	81.2 (89/85)	89.4 (76/85)	90.6 (77/85)
A	35.2 (19/54)	33.3 (18/54)	35.2 (19/54)
B	60.0 (21/35)	62.9 (22/35)	71.4 (25/35)
C	74.3 (26/35)	60.0 (21/35)	74.3 (26/35)

注: ( ) 内は反応割合/使用例数

: 処方 B および C は比較のための処方

上表から明らかなようにレーシステインとレーアスコルビン酸とからなる処方 C と、これに、さらに塩酸チアミンを加えた処方 B はほぼ同等の効果を示し、アセトアルデヒドによる致死率は約 70% であった。塩酸チアミンの代わりに塩酸フルスルチアミンを配合した処方 A は致死率 35% と有意に優れた防鼠作用を示した。

この成績より塩酸フルスルチアミンは塩酸チア

す。

表 3: アセトアルデヒドの麻酔効果および致死

作用に対する処方 F, G の防鼠作用

処方	麻酔効果 (%)	致死率 (%)	
		1 時間後	6 時間後
対照群	84.8 (89/105)	90.4 (95/105)	91.4 (98/105)
F	32.0 (8/25)	28.0 (7/25)	28.0 (7/25)
D	32.0 (8/25)	32.0 (8/25)	40.0 (10/25)

( ): 反応割合/使用例数

利剤であるウルソデオキシコール酸を、さらに処方 D および E に加え、その効果についての検討を行った。上表より明らかなように、ウルソデオキシコール酸 30 mg/kg をそれぞれ配合した処方 F および G は、処方 D, E より優れた効果を示した。

以上の成績を総合すると、アセトアルデヒドによるラットの麻酔効果および致死作用に対する防鼠作用はレーシステインおよびレーアスコルビン酸に塩酸フルスルチアミンを加えた 3 成分からなる処方 D で確認された。さらにこの 3 成分に肝血

量増加作用や肝機能改善作用などを有するウルソデスオキシコール酸を加えることにより、一般と強力な防癌作用を示すことが確認された。この動物実験で本発明の薬剤によるアセトアルデヒドの癌発効果および致死作用に対する優れた防癌作用が確認されたことより、アセトアルデヒドが主要原因物質と考えられるヒト二日酔症状の予防および治療に有効な作用を示すことが予測される。

## 実験例Ⅱ

下記処方HおよびIの検体を用いて実験例Iと同様の実験を繰り返した。その結果を表4に示した。

処方	成分	検体量 (mg/kg)
H	・ビスイブチアミン	50
	・L-アスコルビン酸	352
	・L-システイン	169
I	・ビスペンチアミン(BTDS)	50
	・L-アスコルビン酸	352
	・L-システイン	169

処方	配合量
L-システイン	240mg
L-アスコルビン酸	500mg
塩酸フルスチアミン	25mg
ウルソデスオキシコール酸	30mg
(5錠中)	

試験開始前24時間飲酒していない健康人に対して、2g/kgのアルコール(ウイスキーの炭酸水割り)を1時間程度で飲酒させ、その後の血中エタノールおよびアセトアルデヒド濃度を経時的に測定し、さらに二日酔症状(紅潮、熱感、胸内苦悶、頭痛、頭重、悪心など)の推移を観察した。

なお、薬剤の効用に客観性を持たせため、偽薬と実薬とのシンブルブラインドのクロスオーバー法を採用して検討した。

薬剤の投与時期は、飲酒開始1時間前と飲酒開始後3時間目の2回に分けて投与(3錠づつ)した。その結果を表5に示す。

表4: アセトアルデヒドの癌発効果および致死作用に対する処方HおよびIの防癌作用

処方	癌発効果 (%)	致死率(%)	
		1時間後	6時間後
対照群	100 (30/30)	100 (30/30)	100 (30/30)
H	40.0(12/30)	33.3(10/30)	46.7(14/30)
I	43.3(13/30)	43.3(13/30)	50.0(15/30)

注: ( )内は反応例数/使用例数

## 実験例Ⅲ

実際にヒトを対象に選んで下記処方で調整された精液を経口投与し、アルコール負荷後の血中エタノールおよびアセトアルデヒド濃度、ならびに二日酔症状の推移について臨床薬理学的検討(以下、飲酒テスト)を行った。

表5: 飲酒テスト

対 象	区 別	52才男性(W.M.)		48才男性(F.S.)		35才男性(T.A.)	
		CH <sub>3</sub> CHO 濃度 (μg/g)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 濃度 (mg/dl)	CH <sub>3</sub> CHO 濃度 (μg/g)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 濃度 (mg/dl)	CH <sub>3</sub> CHO 濃度 (μg/g)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 濃度 (mg/dl)
80	偽	4.18	43.82	4.88	36.82	7.91	34.80
140		4.35	32.82	4.09	18.82	4.33	24.76
200	薬	3.13	31.60	4.63	17.91	4.56	22.10
80	真	2.75	46.17	2.62	39.28	4.72	33.58
140		3.87	32.60	1.79	25.08	3.99	23.60
200	薬	2.88	29.52	2.58	29.14	3.95	19.88

34才男性(T.Y.)		34才男性(K.F.)		30才男性(T.F.)		30才男性(T.A.)	
CH <sub>3</sub> CHO 濃度 (μg/g)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 濃度 (mg/dl)	CH <sub>3</sub> CHO 濃度 (μg/g)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 濃度 (mg/dl)	CH <sub>3</sub> CHO 濃度 (μg/g)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 濃度 (mg/dl)	CH <sub>3</sub> CHO 濃度 (μg/g)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 濃度 (mg/dl)
3.95	22.28	4.31	23.68	16.17	18.98	33.12	21.75
3.17	33.52	3.76	28.51	38.12	27.71	8.30	32.65
6.81	23.31	3.45	19.37	19.19	23.61	21.13	34.77
3.36	12.52	3.36	15.22	12.82	14.70	20.92	28.17
4.68	20.53	2.88	21.56	7.99	32.95	7.50	27.52
3.58	15.10	6.14	25.57	7.32	32.73	9.48	12.91

表5から明らかなように飲酒後の血中エタノール濃度に対しては実薬と偽薬とは差が認められなかったが、血中アセトアルデヒド濃度は偽薬に比べ実薬の場合明らかに低下した。この血中アセトアルデヒド濃度の低下に対応し、二日酔症状である紅潮、熱感、胸内苦悶、頭重、悪心、口臭(アルドール臭など)、尿臭なども軽度であった。

以上実験例1、IIおよびIIIの成績からみて、L-システイン、L-アスコルビン酸、塩酸フルスチアミンにウルソデスオキシコール酸を配合した処方、二日酔症状の主要な原因物質とされているアセトアルデヒドの毒性に対する解毒作用を有することが動物実験で確認され、また健康人で実施した臨床薬理学的試験により、血中アセトアルデヒドのクリアランスを促進し、これにより二日酔症状の予防および治療効果を発揮することが確認された。

#### 実施例1

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	500mg
---------	-------

#### 実施例2

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	250mg
---------	-------

L-システイン	240mg
---------	-------

でん粉	500mg
-----	-------

乳糖	500mg
----	-------

ステアリン酸マグネシウム	10mg
--------------	------

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に結込液およびフルスルチアミン塩酸塩2.5mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

#### 実施例4

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	500mg
---------	-------

L-システイン	240mg
---------	-------

ウルソデスオキシコール酸	30mg
--------------	------

でん粉	250mg
-----	-------

乳糖	500mg
----	-------

ステアリン酸マグネシウム	10mg
--------------	------

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造し

L-システイン	240mg
---------	-------

でん粉	250mg
-----	-------

乳糖	500mg
----	-------

ステアリン酸マグネシウム	10mg
--------------	------

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に結込液およびフルスルチアミン塩酸塩2.5mg配合(6錠当り、以下同じ)の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

#### 実施例2

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	500mg
---------	-------

L-システイン	240mg
---------	-------

でん粉	250mg
-----	-------

乳糖	500mg
----	-------

ステアリン酸マグネシウム	10mg
--------------	------

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に結込液およびフルスルチアミン塩酸塩5.0mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

次いでこの素錠に結込液およびフルスルチアミン塩酸塩2.5mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

#### 実施例5

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	500mg
---------	-------

L-システイン	240mg
---------	-------

ウルソデスオキシコール酸	30mg
--------------	------

でん粉	240mg
-----	-------

乳糖	500mg
----	-------

ステアリン酸マグネシウム	10mg
--------------	------

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に結込液およびチアミンジスルフィド塩酸塩3.4、3mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

代理人 弁理士 岩田

